

別紙 1

## 論文審査の要旨

報告番号	㊦・乙 第 2957 号	氏 名	山本 康隆
論文審査担当者	主査 瀧本 雅文 教授 副査 泉崎 雅彦 教授 副査 内田 直樹 教授		
<p>(論文審査の要旨)</p> <p>本研究は上皮成長因子受容体 (epidermal growth factor receptor: EGFR) 選択的チロシンキナーゼ阻害薬であるエルロチニブ (ER) 投与による 5/6 腎摘ラットにおける腎不全進行抑制効果を検討したものである。5/6 腎摘ラットを ER 治療群と未治療群に分け、治療群には ER を 20mg/kg、未治療群には蒸留水を術後 2 週から連日 8 週間経口投与した。また、<i>in vitro</i> でヒトメサンギウム細胞 (NHMCs)、ヒト近位尿細管細胞 (HK-2) を用い腎線維化に関連するシグナル伝達経路を heparin-binding EGF-like growth factor で活性化させ ER で抑制できるかを検討した。全経過中、両群間に血圧、体重に有意差はなく、治療群は未治療群に対し有意に治療開始 2 週間後から全経過中の蛋白尿、血清クレアチニン値の低下がみられた。腎組織では糸球体硬化、間質線維化、マクロファージ浸潤の軽減、IL-6、IL-1<math>\beta</math>、MCP-1 の mRNA の発現低下を、また、腎皮質内 TGF<math>\beta</math>-1 の低下、腎皮質内 Akt リン酸化の抑制を認めた。<i>in vitro</i> の実験では、ER は NHMCs、HK-2 で Akt リン酸化、ERK1/2 リン酸化を有意に抑制した。</p> <p>本論文は ER が血圧非依存性に 5/6 腎摘ラットの腎不全進行を抑制し、その機序として Akt、ERK1/2 活性化阻害や抗炎症作用の関与を示した点で学術上高い価値を有し、学位論文に値すると判断した。</p> <p>論文題名 : Erlotinib attenuates the progression of chronic kidney disease in rats with remnant kidney (5/6 腎摘ラットにおける上皮成長因子受容体 (EGFR) 阻害薬エルロチニブの腎不全進行抑制効果)</p> <p>掲載雑誌名 : Nephrol Dial Transplant. 2017 Sep 7. doi: 10.1093/ndt/gfx264.</p>			

(主査が記載、500 字以内)